

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité : Equipe 8 (UrGenT), IRSET-INSERM1085, Rennes

Téléphone :

Mail :

Site internet : www.irset.org

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Michel Samson

Intitulé de l'équipe d'accueil : « *Physiologie et physiopathologie du tractus uro-génital* »
(UrGenT), IRSET-Inserm U1085, Rennes

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Nathalie Dejuçq-Rainsford

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

Les projets de l'équipe sont axés sur des questions liées à la santé uro-génitale, telles que les maladies infectieuses sexuellement transmissibles et l'impact de notre environnement biologique et chimique sur la reproduction et les cancers uro-génitaux. Pour plus d'informations, se référer au site www.irset.org (équipe 8, responsable Nathalie Dejuçq-Rainsford).

Le sujet proposé s'intègre dans l'axe virologie de cette équipe qui étudie les interactions agents infectieux-reproduction masculine. Les infections du tractus génital chez l'homme peuvent en effet avoir plusieurs conséquences délétères, notamment la propagation des virus par le sperme, la formation de réservoirs viraux, l'induction de troubles endocriniens et l'infertilité. Nos études portent principalement sur les virus émergents et les mécanismes qui sous-tendent leur persistance dans le sperme.

Titre du projet de stage : Analyse du tropisme uro-génital de souches africaines contemporaines du virus Zika

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage:

Anna le Tortorec 0223234637 anna.letortorec@univ-rennes.fr

Nathalie Dejuçq-Rainsford 0223235069 nathalie.dejuçq-rainsford@univ-rennes.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Le virus Zika est un arbovirus émergent transmis par les moustiques *Aedes*. Initialement isolé en Afrique en 1947, le virus s'est ensuite répandu en Asie (souches de lignage asiatique) et a récemment engendré plusieurs épidémies en dehors de l'Afrique et de l'Asie.

L'épidémie du virus Zika en 2015-2016 dans les Amériques à partir d'une souche d'origine asiatique a révélé le potentiel tératogène de ce lignage ainsi que, de façon inattendue, sa transmission sexuelle. Nos travaux ont permis de montrer que le testicule humain, en particulier les cellules germinales, constitue un réservoir viral, source de la persistance des souches asiatiques de ZIKV dans le sperme (Matusali et al., JCI 2018 ; Mahé et al. LID 2020). Nous avons également mis en évidence l'infection *ex vivo* du rein fœtal par une souche asiatique de ZIKV.

De récentes études pointent le potentiel hautement tératogène et une fréquence élevée de transmission par les moustiques *Aedes Albopictus* (le moustique tigre présent en France) des souches africaines contemporaines par rapport aux souches de lignage asiatique. En prévention de l'émergence des souches contemporaines africaines, il est aujourd'hui urgent de mieux caractériser la physiopathologie de ces souches, en particulier leur potentiel de persistance/transmission sexuelle et leur impact sur le développement des organes chez le fœtus.

Le projet de ce stage de M2 s'inscrit dans le cadre du consortium CAZIKANO (PEPR Maladies infectieuses émergentes), et consistera à analyser la réplication sur le court et moyen terme, les cellules cibles, les réponses immunes innées, et l'impact sur la viabilité et les fonctions cellulaires de souches africaines contemporaines de virus Zika versus une souche asiatique dans des modèles de testicule humain adulte et de rein fœtal *ex vivo*.

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Cultures organotypiques de testicule adulte et rein foetal humain, testis-on-chip (microfluidique), production et titration virale, extraction d'ARN et quantification par RT-qPCR, détection de génome viral in situ en RNAscope et de protéines virales par immunohistochimie.

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années (les noms des étudiants encadrés sont soulignés) :

1. Mahé D*, Bourgeau S*, da Silva J, Schleder J, Satie A-P, Kuassivi N, Mathieu R, Guillou Y-M, Le Tortorec A, Guivel-Benhassine F, Schwartz O, Ploton I, Dejuçq-Rainsford N. SARS-CoV-2 replicates in the human testis with slow kinetics and has no major deleterious effects *in vivo*. **Journal of Virology** **2023** doi: 10.1128/jvi.01104-23
2. Dochez-Arnault J, Desdoits-Lethimonier C, Matias I, Evrard B, Lagarrigue M, Toupin M, Lardinois A, Chalmel F, Mazaud-Guittot S, Dejuçq-Rainsford N*, Gely-Pernot A*. Expression of the endocannabinoid system and response to cannabinoid components by the human fetal testis. **BMC Medicine** **2023** doi: 10.1186/s12916-023-02916-5
3. Da Silva J, Dochez-Arnault J, Desdoits-Lethimonier C, Dejuçq-Rainsford N*, Gely-Pernot A*. The acute exposure of Human Adult Testis Tissue to Cannabinoids THC and CBD Does Not Impact Testosterone Production nor germ cell lineage. **World Journal of Men's health** **2023** doi: 10.5534/wjmh.220210
4. Kuassivi N.O, Abiven H, Satie A-P, Carton M, Mahé D, Aubry F, Mathieu R, Rebours V, Le Tortorec A* and Dejuçq-Rainsford N*. Human testicular germ cells, a reservoir for Zika virus, lack antiviral response upon Zika or Poly(I:C) exposure. **Frontiers Immunology** **2022** doi: 10.3389/fimmu.2022.909341
5. Mons J, Mahé-Poiron D, Mansuy J-M, Lheureux H, Nigon D, Moinard N, Hamdi S, Pasquier C, Dejuçq-Rainsford N, Bujan L Acute dengue infection in men: deleterious effects on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective study. **Emerging Infectious Diseases** **2022** doi: 10.3201/eid2806.212317
6. Dejuçq-Rainsford N. Is SARS-CoV-2-induced testicular damage in hamsters relevant? **Nature Reviews Urology**, **2022** doi: 10.1038/s41585-022-00589-y
7. Meinhardt A, Dejuçq-Rainsford N, Bhushan S. Testicular macrophages: development and function in health and disease. **Trends in Immunology**, **2022** doi: 10.1016/j.it.2021.11.003.
8. Rubino R, Cruciani M, Tchitchek N, Le Tortorec A, Rolland AD, Veli O, Vallet L, Gaggi G, Michel F, Dejuçq-Rainsford N, Pellegrini S. Human ubiquitin-specific peptidase 18 is regulated by microRNAs via the 3'untranslated region, a sequence duplicated in long intergenic non-coding RNA genes residing in chr22q11.21. **Frontiers in Genetics** **2020** doi: 10.3389/fgene.2020.627007
9. Entezami F, Samama M, Dejuçq-Rainsford N*, Bujan L*. SARS-CoV-2 and human reproduction: an open question. **E Clinical Medicine** **2020** doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100473
10. Le Tortorec A*, Matusali G*, Mahé D, Aubry F, Mazaud-Guittot S, Houzet L, Dejuçq-Rainsford N. From Ancient to Emerging Infections: The Odyssey of Viruses in the Male Genital Tract. **Physiological Reviews** **2020** doi: 10.1152/physrev.00021.
11. Mahé D, Matusali G, Deleage C, Alvarenga R, Satie A-P, Pagliuzza A, Bensalah K, Lavoué S, Jégou B, Chomont N, de França LR, Dejuçq-Rainsford N. Potential for Virus Endogenization in Humans through Testicular Germ Cell Infection: the Case of HIV. **Journal of Virology** **2020** doi: 10.1128/JVI.01145-20.
12. Mahé D, Bourgeau S, Frouard J, Joguet G, Pasquier C, Bujan L, Dejuçq-Rainsford N. Long-term Zika virus infection of non-sperm cells in semen. **Lancet Infectious Diseases** **2020** doi: 10.1016/S1473-3099(20)30834-3.

Master 2 Reproduction et Développement **Stage de recherche 2024-2025**

13. Rolland AD, Evrard B, Darde TA, Le Béguec C, Le Bras Y, Bensalah K, Lavoué S, Jost B, Primig M, Dejuçq-Rainsford N, Chalmel F, Jégou B. RNA profiling of human testicular cells identifies syntenic lncRNAs associated with spermatogenesis. **Human Reproduction** 2019 doi: 10.1093/humrep/dez063
14. Matusali G, Houzet L, Satie AP, Mahé D, Aubry F, Couderc T, Frouard J, Bourgeau S, Bensalah K, Lavoué S, Joguet G, Bujan L, Cabié A, Avelar G, Lecuit M, Le Tortorec A, Dejuçq-Rainsford N. Zika virus infects human testicular tissue and germ cells. **Journal of Clinical Investigation**, 2018 doi:10.1172/JCI121735. Inserm press release septembre 2018: « Comment le virus Zika persiste dans le sperme et altère les spermatozoïdes »

Autres informations:

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement

Axe virologie de l'équipe 8 (UrGenT) :

1. Un doctorant actuellement en 2^{ème} année, directrice de thèse : Nathalie Dejuçq-Rainsford (Directrice de recherche Inserm), co-encadrante 50% : Dominique Mahé (Ingénieure de recherche Inserm), Ecole Doctorale Sciences de la Vie et Santé, Rennes
2. Un doctorant actuellement en 3^{ème} année, directrice de thèse : Nathalie Dejuçq-Rainsford (Directrice de recherche Inserm), co-encadrante 50% : Anna Le Tortorec (Maitresse de conférences Université de Rennes), Ecole Doctorale Sciences de la Vie et Santé, Rennes

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

Axe virologie de l'équipe 8 (UrGenT) :

1. Une thèse soutenue en Décembre 2018 (début Octobre 2014, resp N Dejuçq-Rainsford/ A Le Tortorec ; Ecole Doctorale Sciences de la Vie et Santé, Rennes) : actuellement en post-doctorat à San Francisco (USA)
2. Une thèse soutenue en Avril 2022 (début Octobre 2018, resp N Dejuçq-Rainsford/ A Le Tortorec ; Ecole Doctorale Sciences de la Vie et Santé, Rennes) : actuellement en Suisse
3. Une thèse en co-tutelle avec l'Institut Pasteur de Shangaï soutenue en Juin 2022 (début Octobre 2017, resp N Dejuçq-Rainsford/ D Lavillette ; Ecole Doctorale Sciences de la Vie et Santé, Rennes/ Université de Shanghai, Chine) : en recherche d'emploi
4. Un Master 2 en 2021-2022 (resp N Dejuçq-Rainsford/ D Mahé ; Ecole Doctorale Sciences de la Vie et Santé, Rennes) : actuellement en doctorat

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?
Ouvert à tous les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?
oui